

ep-349481

-1- (WPAT)

ACCESSION NUMBER
SECONDARY ACCESSION
TITLE

90-009429/02
C90-004055
New 13-alkyl-11-substd. phenyl-gonadien-3-one
derivs. - competitive antagonists of
progesterone, for inducing labour, treating
endometriosis etc.

DERWENT CLASSES
ADDED WORDS
PATENT ASSIGNEE

B01
DODECYL DI METHYL PHENOXY ETHYL AMMONIUM
(SCHD) SCHERING BERLIN & BERGKAMEN AG; (SCHD
) SCHERING AG

INVENTORS

BEIER S, CHWALISZ K, ELGER W, NEEF G, OTTOW
E, SCHOLZ S

PRIORITY

88.07.01 88DE-3822770

NUMBERS

24 patent(s) 24 country(s)

PUBLICATION DETAILS

EP-349481 A 90.01.03 * (9002) G 34p
R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL
SE

DE3822770 A 90.01.04 (9003)
WO9000174 A 90.01.11 (9005) G

NW: *AU *FI *HU *JP *NO

PT--91031 A 90.02.08 (9009)
AU8938568 A 90.01.23 (9014)
FI9006441 A 90.12.28 (9115)
NO9005609 A 91.02.28 (9123)
DD-287511 A 91.02.28 (9130)
HUT056114 T 91.07.29 (9135)
JP03505727 W 91.12.12 (9205)
DD-295638 A 91.11.07 (9215)
HU-208021 B 93.07.28 (9336)

C07J-005/00

Previous Publ. HU--56114

Based on WO9000174

US5273971 A 93.12.28 (9401) 14p
A61K-031/58

AU-644060 B 93.12.02 (9404)

C07J-001/00

Previous Publ. AU8938568

Based on WO9000174

IL--90826 A 94.06.24 (9427)
C07J-001/00

CA1334668 C 95.03.07 (9516)

C07J-033/00

US5446036 A 95.08.29 (9540) 14p

C07J-019/00

Div ex US5273971

EP-349481 B1 95.11.02 (9548) G

C07J-001/00

R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL
SE

FI9504856 A 95.10.12 (9601)

C07J-000/00

DE58909476 G 95.12.14 (9604)
C07J-001/00

Based on EP-349481

ES2080079 T3 96.02.01 (9612)
C07J-001/00

Based on EP-349481

NO9600829 A 91.02.28 (9622)
C07J-001/00

IE--70664 B 96.12.11 (9705)
C07J-001/00

NO-180451 B 97.01.13 (9709)
C07J-001/00

Previous Publ. NO9005609

CITATIONS

EP-129499; EP-190759; EP-254670; EP--57115;
WO8303099; EP-057115

APPLICATION DETAILS

89EP-730155 89.07.03
88DE-3822770 88.07.01
89WO-DE00443 89.07.03
89JP-507188 89.07.03
89HU-004130 89.07.03 89WO-DE00443 89.07.03
89US-374809 89.07.03
89AU-038568 89.07.03
89IL-090826 89.06.30
89CA-604596 89.06.30
89US-374809 89.07.03 93US-144474 93.11.02
89EP-730155 89.07.03
89WO-DE00443 89.07.03 90FI-006441 90.12.28
95FI-004856 95.10.12
89DE-509476 89.07.03 89EP-730155 89.07.03
89EP-730155 89.07.03
89WO-DE00443 89.07.03 90NO-005609 90.12.27
96NO-000829 96.02.29
89IE-002141 89.07.03
89WO-DE00443 89.07.03 90NO-005609 90.12.27

MAIN INT'L CLASS.

A61K-031/58 C07J-000/00 C07J-001/00
C07J-005/00 C07J-019/00 C07J-033/00

SECONDARY INT'L. CLASS.

A61K-031/56 A61K-031/565 A61K-031/585
C07J-007/00 C07J-009/00 C07J-015/00
C07J-017/00 C07J-021/00 C07J-031/00
C07J-041/00 C07J-043/00 C09J-009/00
C09J-019/00

ABSTRACT

EP-349481 A
13-Alkyl-11-phenyl-gonane derive of formula
(I) are new: Z = O or hydroxyimino; R1 = (a)
and (b); (c) cycloalkyl, cycloalkenyl or
aryl, or (d) 2-10C alkenyl, opt. branched and
with 1 or more double bonds; A = N, O or S;
B-D-E = C-C-C; N-C-C or C-N-C; B1-D1-E1 =
C-C-C; N-C-C; C-N-C or C-C-N; gp. (a) can be
substd. by 1 ore more halo and/or 1-3C alkyl
and gps. (c) can be substd. by 1 or more of
halo, opt. protected OH, alkoxy, alkylthio
(opt. as sulphoxide or sulphone) and/or
dialkylamino (opt. as N oxide); R2 = alpha or
beta Me or Et; and if alpha then R1 may also
be 1-10C opt. branched alkyl; when R2 is

alpha, R3/R4 = OR5/C=CY; H/CO.CH2R6;
 C=CY/OR5; CO.CH2R6/H; OR5/CO.CH2R6;
 OR5/(CH2)OCH2R7; CO.CH2R6/OR5;
 (CH2)OCH2R7/OR5; Me/CO.CH2R6;
 OR5/CH=CHkCH2R7; CO.CH2R6/Me;
 CH=CHkCH2R7/OR5; OR5/H; H/OR5 or together are
 when R2 is beta, R1 can also be ethyl but
 cannot be isopropenyl; when R2 is beta, R3/R4
 = OR5/CCY; CO.CH2R6/H; OR5/COCH2R6;
 OR5/OCH2R7; CO.CH2R6/OR5; OR5/CH=CHkCH2R7;
 OR5/H; CO.CH2R6/Me or together are R5 = H or
 1-4C acyl; Y = H, Cl, F, I, Br or 1-4C alkyl
 (opt. substd. by OH or by 1-4C alkoxy or
 acyloxy); R6 = H, OH, or 1-4C alkyl, alkoxy
 or acyloxy; O = 0-3; R7 = OH, CN or 1-4C
 alkoxy or acyloxy; K = 0-2.

USE/ADVANTAGE - (I) have strong
 affinity for gestagen receptors without any
 intrinsic gestagenic activity. They are thus
 competitive antagonists of progesterone and
 can be used to induce labour or abortion. (I)
 can also be used to treat endometriosis,
 dysmenorrhoea and hormone-dependent
 tumours. The usual daily dose is 1-100mg.
 (34pp Dwg.No.0/0)



EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

 Anmeldenummer: 89730155.2

 Anmeldetag: 03.07.89


 Int. Cl.⁵: C 07 J 1/00


A 61 K 31/565, C 07 J 15/00,
 C 07 J 17/00, C 07 J 21/00,
 C 07 J 33/00, C 07 J 41/00,
 C 07 J 43/00, A 61 K 31/58,
 A 61 K 31/585

 Priorität: 01.07.88 DE 3822770

 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 03.01.90 Patentblatt 90/01

 Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

 Anmelder: SCHERING AKTIENGESellschaft Berlin
 und Bergkamen
 Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
 D-1000 Berlin 65 (DE)

 Erfinder: Scholz, Stefan, Dr.
 Lutzen Strasse 9
 D-1000 Berlin 31 (DE)

Ottow, Eckhard, Dr.
 Sonnenallee 124
 D-1000 Berlin 44 (DE)

Neef, Günter, Dr.
 Markgraf-Albrecht-Strasse 4
 D-1000 Berlin 15 (DE)

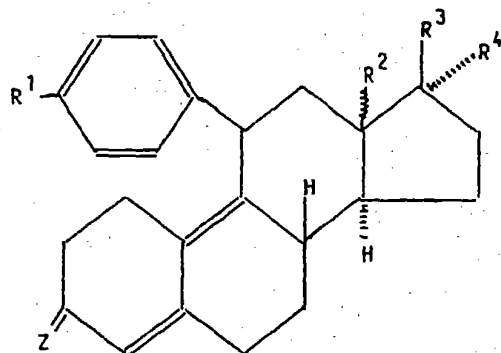
Elger, Walter, Dr.
 Schorlemer Allee 12B
 D-1000 Berlin 33 (DE)

Beler, Sybille, Dr.
 Uhlandstrasse 121
 D-1000 Berlin 31 (DE)

Chwalisz, Krzysztof, Dr.
 Luzerner Strasse 1d
 D-1000 Berlin 45 (DE)

 13-Alkyl-11β-phenylgonane.

 Es werden 13-Alkyl-11β-phenyl-gonane der allgemeinen Formel I hervorrangende antigestagene Wirksamkeit.



(I) ,

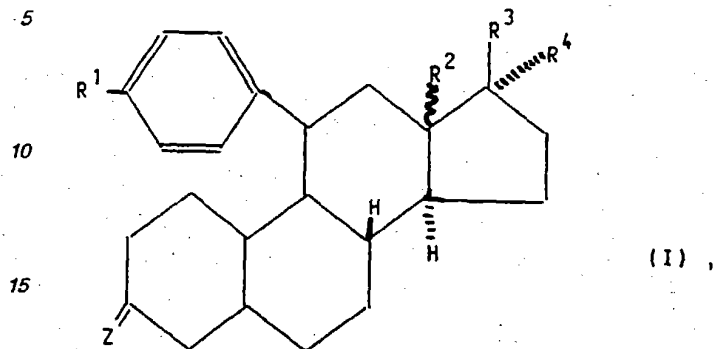
beschrieben,
 worin Z, R¹, R², R³ und R⁴ die in der Beschreibung angegebene
 Bedeutung haben, Verfahren zu deren Herstellung, Pharmazeu-
 tische Präparate, die diese Verbindungen enthalten sowie ihre
 Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen

Beschreibung

13-ALKYL-11 β -PHENYLGONANE

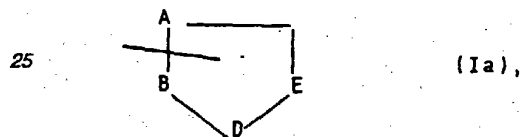
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf 13-Alkyl-11 β -phenylgonane der allgemeinen Formel I



worin

Z für ein Sauerstoffatom oder die Hydroxyiminogruppierung N~OH,
R¹ entweder für

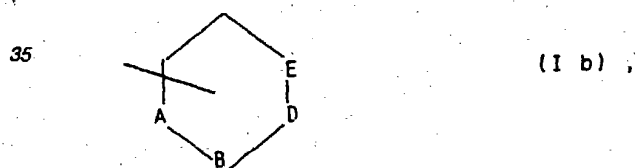
a) einen Heteroarylrest der Formel Ia



wobei A = N, O oder S und

B-D-E die Elementenfolge C-C-C, N-C-C oder C-N-C bedeuten oder

b) für einen Heteroarylrest der Formel Ib



wobei A = N und

B-D-E die Elementenfolge C-C-C, N-C-C, C-N-C oder C-C-N bedeuten oder

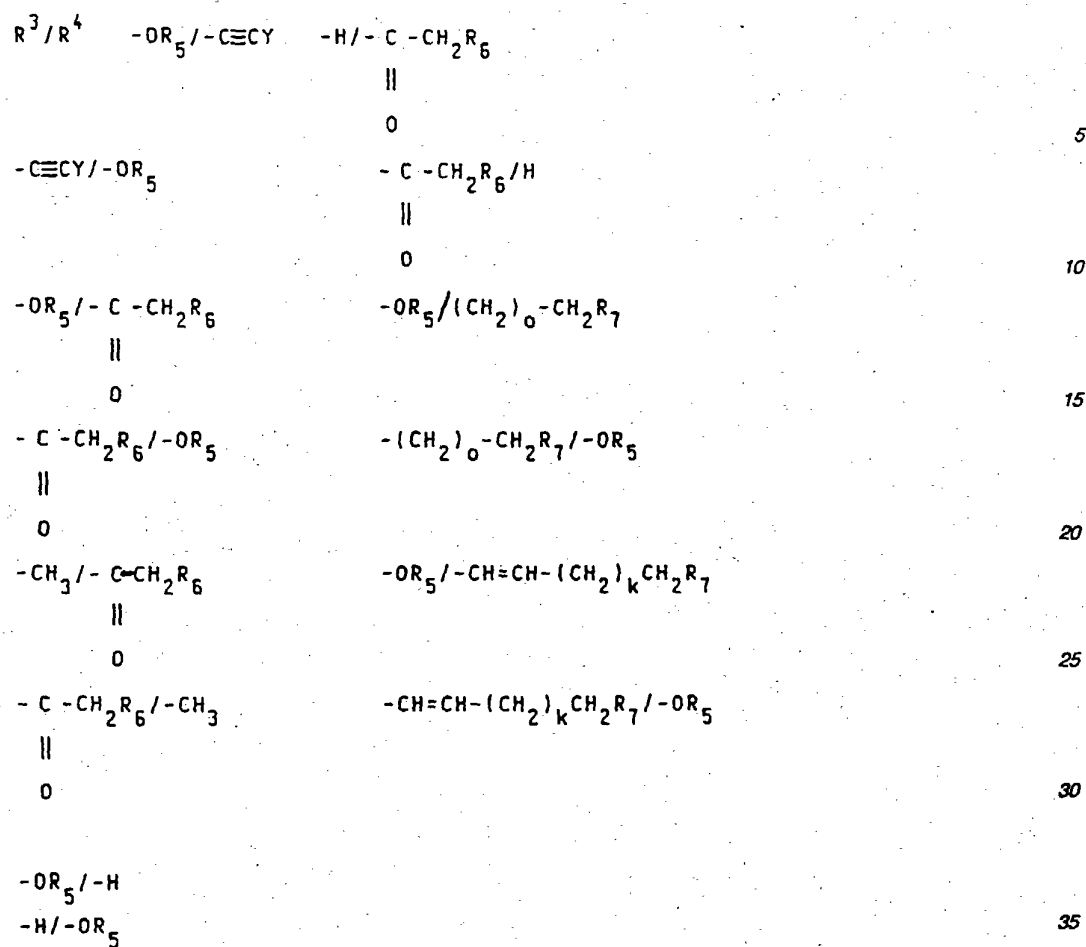
c) für einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest Ic oder

d) für einen geradkettigen oder verzweigten, eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisenden Alkenylrest Id mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen und wobei gegebenenfalls

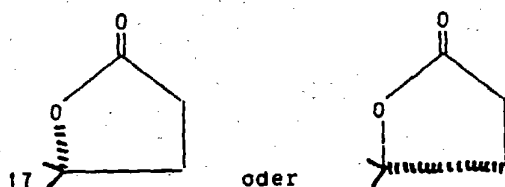
der Heteroarylrest der Formel Ia durch einen oder mehrere Halogenreste und/oder einen oder mehrere Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und der Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest Id durch eine oder mehrere Halogen-, gegebenenfalls geschützte Hydroxy-, Alkoxy-, gegebenenfalls in Form des Sulfoxids oder Sulfons und/oder des N-Oxids oxidierte Alkylthio- und/oder Dialkylaminoreste substituiert ist/sind, und

R² für einen α - oder β -ständigen Methyl- oder Ethylrest steht, wobei wenn R² α -ständig ist

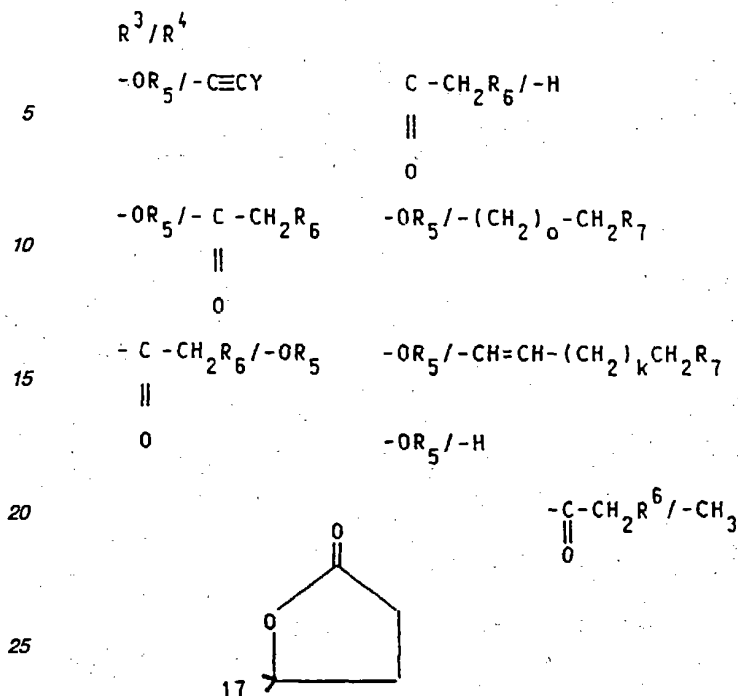
R¹ zusätzlich für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht und



und



wenn R^2 8-ständig ist
 R^1 zusätzlich für einen Ethylrest steht, R^1 aber nicht der Alkenylrest Isopropenyl sein kann und



mit R_5 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder Acylrestes mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 Y in der Bedeutung eines Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Iod- oder Brom-atoms, einer Alkyl-, Hydroxyalkyl-,
 Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Acylrest,
 R_6 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Hydroxygruppe, einer Alkyl-, O-Alkyl- oder
 O-Acylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 o in der Bedeutung 0, 1, 2 oder 3,
 R_7 in der Bedeutung eines Hydroxy- oder Cyanidrestes, einer O-Alkyl- oder O-Acylgruppe mit jeweils 1
 bis 4 Kohlenstoffatomen und
 k in der Bedeutung 0, 1 oder 2,
 bedeuten,

Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate sowie die
 neuen Ausgangs- und Zwischenprodukte und Verfahren zu deren Herstellung.

Von den gemäß Formel I a möglichen Heteroarylresten sind der 3-Thienyl-, 3-Furyl-, und 3-Pyrrolorest
 bevorzugt.

Als Heteroarylreste der Formel I b kommen erfindungsgemäß insbesondere der 3- oder 4-Pyridyl-, der
 5-Pyrimidin-, 4-Pyridazin- oder Pyrazinrest infrage.

Als Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest I c sind der Cyclohexyl-, der Cyclohex-1-enyl-, Cyclohex-2-enyl-,
 Cyclohex-3-enyl- sowie der Phenylrest besonders hervorzuheben.

Der Alkenylrest I d soll vorzugsweise bis zu 3 Doppelbindungen aufweisen.

Als Halogensubstituenten, die am Heteroarylrest der Formel I a möglich sind, sind insbesondere ein Chlor-
 oder Bromatom zu nennen.

Ist der Heteroarylrest der Formel I a alkylsubstituiert, so ist die Monosubstitution bevorzugt.

Der Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest I c kann durch ein oder zwei Chlor- und/oder Bromatom(e)
 substituiert sein. Die genannten Reste können auch durch ein oder zwei, gegebenenfalls geschützte Hydroxy-
 und/oder Alkoxyreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen eine starke Affinität zum Gestagenrezeptor, ohne
 selbst gestagene Aktivität zu entfalten. Sie sind kompetitive Antagonisten des Progestgerons (Antigestage-
 ne); da sie das zur Aufrecht-erhaltung der Schwangerschaft erforderliche Progesteron vom Rezeptor
 verdrängen, sind sie zur Auslösung von Aborten und zur Einleitung der Geburt geeignet.

Neben den genannten Indikationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung der
 Endometri s , Dysmenorrhoe und hormonabhängiger Tumore, wie z.B. Mamma-Carcinom und Meningeom
 verwendet werden.

Zur Kennzeichnung der antigestagen n Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird die abortive
 Wirksamkeit bestimmt. Die Versuche wurden an weiblichen Ratten mit einem Gewicht von ca. 200 g
 durchgeführt. Nach erfolgter Anpaarung wurde der Schwangerschaftsbeginn durch Nachweis von Spermien
 in Vaginalabstrichen gesich rt. Der Tag d s Spermiennachweises gilt als Tag 1 der Gravidität (= d 1 p.c.).
 Die B handlung der Tiere mit der jeweils zu testenden Substanz bzw. dem Lösungsmittel erfolgte an d.5 bis

d.7 p.c.

An d.9 p.c. wurden die Tiere getötet und die Uteri auf Implantat- und Resorptionsstellen hin untersucht. Das Fehlen von Implantaten wurde als Abort gewertet.

Als Antigestagene wurden untersucht:

- A: 17 α -(3-Hydroxyprop-1-(Z)-enyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-vinylphenyl)-4,9-estradien-3-on 5
- B: 17 α -(Prop-1-ynyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-vinylphenyl)-4,9-estradien-3-on
- C: 17 β -(3-Hydroxypropyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-gonadien-3-on
- D: 11 β -(4-Ethylphenyl)-17-hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- E: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -(4-vinylphenyl)-4,9-gonadien-3-on
- F: 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-11 β -[4-(3-pyridyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on 10
- G: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-pyridyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- H: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- I: 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-(Z)-1-enyl)-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on
- K: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-furyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- L: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on 15
- M: 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-11 β -[4-(3-furyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on
- N: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(4-cyanophenyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- O: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(5-pyrimidyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- P: 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-11 β -[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on
- Q: 11 β -[4-(Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(propin-1-yl)-4,9(10)-estradien-3-on, RU 486 (EP-A 0 057 115) 20

Die Testsubstanzen wurden in einem Benzylbenzoat-Rizinusöl-Gemisch (Verhältnis 1:4) gelöst. Die Behandlung erfolgte subcutan (s.c.).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

TABELLE 1

Abortive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen A bis P sowie der Vergleichsverbindung Q in einer frühen Phase der Gravidität von Ratten. Behandlung von d.5 bis d.7 p.c. Autopsie an d.9 p.c.

Verbindung	Dosis mg/Tier/Tag s.c.	Abortrate n. Abort / n. gesamt
A	3.0	4/4
	1.0	4/4
	0.3	2/4
B	3.0	4/4
	1.0	3/4
	0.3	0/4
C	3.0	4/4
	1.0	0/4

EP 0349 481 A1

Fortsetzung Tabelle 1

Verbindung	Dosis mg/Tier/Tag s.c.	Abortrate n Abort / n gesamt
D	3,0	3/4
	1,0	0/4
E	3,0	3/4
	1,0	0/4
F	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4
G	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	4/4
	0,1	0/4
H	3,0	4/4
	1,0	3/4
	0,3	0/4
I	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4
K	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	4/4
	0,1	0/4
L	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4

Fortsetzung Tabelle 1

Verbindung	Dosis mg/Tier/Tag s.c.	Abortrate n Abort / n gesamt	
M	3,0	4/4	5
	1,0	4/4	10
	0,3	4/4	
	0,1	4/4	15
N	3,0	4/4	
	1,0	4/4	
	0,3	0/4	20
O	3,0	4/4	
	1,0	4/4	
	0,3	0/4	25
P	3,0	4/4	30
Lösungsmittel als			
Kontrolle:		0/4	
0,2 ml Benzylbenzoat			35
+ Rizinusöl (1:4)			

Wenn für R¹ in der 13 α -Methylreihe ein 3-Pyridylrest (G) oder 3-Furylrest (K) oder in der 13 β -Methylreihe ein Furylrest (M) steht, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr starke Wirksamkeit; insbesondere ist die Substitution mit einem 3-Furylrest in der 13 β -Methylreihe hervorzuheben: die getestete Verbindung M ist selbst bei einer Dosis von 0,1 mg/Tier/Tag noch coll wirksam, während die als Standardsubstanz geltende Verbindung Q bereits bei einer Dosis von 0,3 mg/Tier/Tag total unwirksam ist.

Zur Kennzeichnung der antiglucocorticoiden Wirkung wurde der Einfluß der erfindungsgemäßen Substanzen auf die Tyrosin-Aminotransferase bestimmt. Das Test-System basiert auf einer Messung der Aktivität des Leberenzym Tyrosin Aminotransferase (TAT) in Kulturen von RHC (Rat Hepatoma Cells) Zellen. Das Enzym katalysiert den ersten Schritt in der Verstoffwechselung von Tyrosin und ist sowohl in der Leber als auch in Hepatomzellen durch Glucocorticoide induzierbar. Die Aktivität ist in Rohextrakten leicht meßbar (Granner und Tomkins, (1970) Meth. Enzymol. 15, 633). Das Enzym überführt die Aminogruppe von Tyrosin auf 2-Oxoglutaräure. Dabei entstehen Glutaminsäure und p-Hydroxyphenylpyruvat. In alkalischer Lösung wird aus p-Hydroxyphenylpyruvat der stabilere p-Hydroxybenzaldehyd gebildet, dessen Absorption bei 331 nm gemessen wird. Die TAT-Aktivität in RHC-Zellen zeigt eine dosisabhängige Induktion mit Cortisol (max. Akt. bei 10⁻⁶M) oder Dexamethasone (max. Akt. bei 10⁻⁷M). Die Aktivität läßt sich um den Faktor 4 - 6 über den Basalwert stimulieren. Gleichzeitige Behandlung mit Corticoid und Antigluccorticoid führt zu einer Abnahme der TAT-Aktivität.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen A und E zeigen in diesem Test ungefähr 10%, die Verbindung F und G

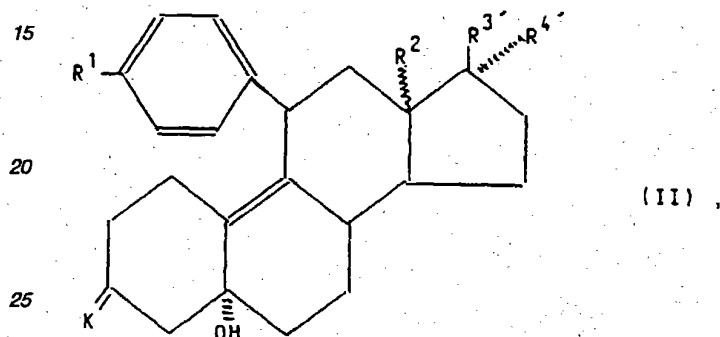
ungefähr 2%, die Verbindung D ungefähr 5% und die Verbindung B ungefähr 100 % der Aktivität von 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(prop-1-ynyl)-4,9-estradien-3-on RU 486 (Q), einer Substanz, die als Standard anzusehen ist (7th Int. Congress of Endocrinology July 1-7, 1984, Quebec City, Canada; Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden. Die Herstellung der Präparate erfolgt nach an sich bekannten Methoden der Galenik durch Mischen mit organischem oder anorganischem inertem Trägermaterial, welches für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeignet ist.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen für die angegebenen Indikationen liegt zwischen 1 und 1000 mg täglich.

Die 13-Alkyl-11 β -phenylgonane der allgemeinen Formel I, in denen der 11 β -Phenylrest in der 4-Position die erfindungsgemäßen Substituenten trägt, werden nach dem Verfahren gemäß Anspruch 11 hergestellt.

Dabei werden eine Verbindung der allgemeinen Formel II

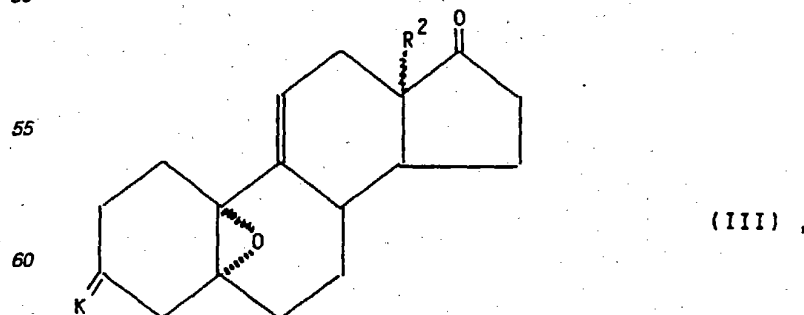


worin K eine in Form des Ketals, des Thioketals, des Oxims oder des Methyloxims blockierte Ketogruppe bedeutet, R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben und R³ und R⁴ die gleiche Bedeutung wie R³ bzw. R⁴ haben, wobei in R³ gegebenenfalls vorhandene Hydroxygruppen und in R⁴ gegebenenfalls vorhandene Hydroxy- und /oder Acylgruppen geschützt sind, der Einwirkung eines Dehydratisierungsmittels, das auch zur Freisetzung der geschützten Funktion(en) befähigt ist, zur Wasserabspaltung unter Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung unterworfen, in Cycloalkyl-, Cycloalkenyl oder Aryl-rest l d gegebenenfalls vorhandene Hydroxy- und /oder Alkoxyreste gewünschtenfalls erneut geschützt, im Rest l d gegebenenfalls vorhandene Alkylthio- und /oder Dialkylaminoreste gewünschtenfalls zum entsprechenden Sulfoxid, Sulfon und /oder N-Oxid oxidiert und gewünschtenfalls anschließend mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Gegenwart von tertiären Aminen bei Temperaturen zwischen -20°C und +40°C umgesetzt.

Die saure Behandlung erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die Verbindung der Formel II, die zumindest zwei Schutzgruppen enthält, in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie wäbrigem Methanol, Ethanol oder Aceton, löst und auf die Lösung katalytische Mengen Mineral- oder Sulfonsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder eine organische Säure, wie Essigsäure, so lange einwirken läßt, bis Wasser abgespalten ist und Schutzgruppen entfernt sind. Die Umsetzung, die bei Temperaturen von 0 bis 100 °C abläuft, kann auch mit einem sauren Ionenaustauscher vorgenommen werden. Der Verlauf der Umsetzung kann mit analytischen Methoden, beispielsweise durch Dünnschichtchromatographie entnommener Proben, verfolgt werden.

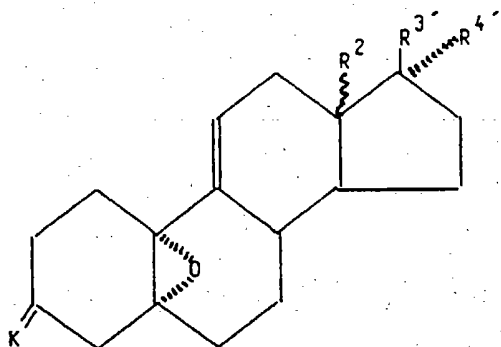
Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II bestehen gemäß vorliegender Erfindung verschiedene Möglichkeiten.

Bei einer Variante wird ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel III



diese nach den üblichen Verfahren des C₁₇-Seitenkettenaufbaus durch Einführung der Substituenten R³ und R⁴ durch nucleophile Addition an das C₁₇-Keton und Folgereaktionen ("Terpenoids and Steroids", Specialist

Periodical Report, The Chemical Society, London, Vol. 1 - 12) in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV überführt



(IV)

Der Zugang zur 13 α -Methyl- bzw. 13 α -Ethylreihe (R_2 ist α -ständig) gelingt - wie z.B. in der Europäischen Patentanmeldung 0259 248 beschrieben - durch Bestrahlung von Zwischenprodukten der allgemeinen Formel III (Tetrahedron Letters 26, 2069 (1985), R_2 ist β -ständig) mit ultravioletten Licht.

Während die nucleophile Addition an das 17-Keton der 13 α -Alkylreihe nur Addukte mit der Hydroxygruppe in 8- und der eintretenden Gruppe in α -Stellung zum Fünfring liefert, verläuft die Addition an das entsprechende 13-Epi-17-Keton im allgemeinen unter Bildung beider möglicher, isomerer Formen an C-17, die jedoch durch Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation leicht trennbar sind. In vielen Fällen sind beide Isomere pharmakologisch wirksam, wenn auch Unterschiede in der Wirkungsstärke bestehen können.

Die nucleophile Addition von $HC\equiv CX$, in der X Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Halogen bedeutet, erfolgt mit Hilfe einer Verbindung der allgemeinen Formel $MC\equiv CX$, in der X die oben angegebene Bedeutung hat und M ein Alkalimetall darstellt.

Die metallorganische Verbindung kann auch in situ gebildet und mit dem 17-Keton zur Reaktion gebracht werden. So kann man zum Beispiel auf das 17-Keton in einem geeigneten Lösungsmittel Acetylen und ein Alkalimetall, insbesondere Kalium, Natrium oder Lithium, in Gegenwart eines Alkohols oder in Gegenwart von Ammoniak einwirken lassen. Das Alkalimetall kann auch in Form von zum Beispiel Methyl- oder Butyllithium zur Einwirkung kommen. Als Lösungsmittel sind insbesondere Dialkylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol und Toluol geeignet.

Zur Herstellung der 17-Chlorethynylverbindung wird die metallorganische Chlorethynylverbindung in situ aus 1,1-Dichlorethylen und einer etherischen Alkalimetall-Lösung, wie zum Beispiel Methyl- oder Butyllithiumlösung, gebildet und mit dem 17-Keton in Lösungsmitteln, wie Tetrahydrofuran oder Diethylether, umgesetzt.

Die 17-Ethynyl-17-hydroxy-Verbindungen lassen sich in alkoholischer Lösung unter Quecksilbersalzkatalyse hydratisieren zu den 17-Acetyl-17-hydroxy-Verbindungen (Chem. Ber. 111, (1978) 3086-3093).

Die Einführung von 3-Hydroxypropyl-, -progen bzw. -propan in 17-Stellung erfolgt durch Umsetzung des 17-Ketons mit metallierten Derivaten des Propargylalkohols, zum Beispiel mit 1-Lithium-3-tetrahydropyran-2'-yloxy-propin-1, zu den 17-(3-Hydroxy-1-propinyl)-17-hydroxy-Verbindungen, die anschließend zu den 17-(3-Hydroxypropyl- bzw. 3-Hydroxypropenyl)-17-hydroxy-Verbindungen hydriert werden können. Die Hydrierung muß unter Bedingungen durchgeführt werden, die ausschließlich den Angriff an der C-C-Dreifachbindung gewährleisten, ohne die gegebenenfalls vorhandene tetrasubstituierte 9(10)-Doppelbindung abzusättigen. Das gelingt zum Beispiel bei der Hydrierung bei Raumtemperatur und Normaldruck in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Propanol, Tetrahydrofuran (THF) oder Essigester unter Zusatz von Edelmetall-Katalysatoren wie Platin oder Palladium.

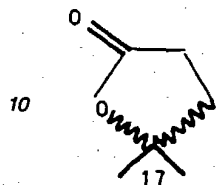
Die Einführung der homologen Hydroxyalkin-, Hydroxyalken- und Hydroxyalkangruppen erfolgt in entsprechender Weise mit Homologen des Propargylalkohols.

Die Verbindung mit der Z-konfigurierten Doppelbindung in der Hydroxypropenylgruppe entsteht durch Hydrieren der acetylenischen Dreifachbindung mit einem desaktivierten Edelmetallkatalysator (J. Fried, J.A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company 1972, Seite 134, und H.O. House: Modern Synthetic Reactions 1972, Seite 19). Als desaktivierte Edelmetallkatalysatoren kommen beispielsweise 10 % Palladium auf Bariumsulfat in Gegenwart eines Amins oder 5 % Palladium auf Calciumcarbonat unter Zusatz von Blei(II)-acetat infrage. Die Hydrierung wird nach der Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff abgebrochen.

Die Verbindung mit der E-konfigurierten Doppelbindung in der Hydroxypropenylgruppe entsteht durch Reduktion der acetylenischen Dreifachbindung in an sich bekannter Weise. In der Literatur sind eine ganze Reihe von Methoden zur Umwandlung von Alkinen in trans-Olefine beschrieben, beispielsweise die Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak (J. Am. Chem. Soc. 63 (1941) 216), mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak (J. Chem. Soc. 1955, 3558), mit Lithium in niedermolekularen Aminen (J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 3378), mit Boranen (J. Am. Chem. Soc. 93 (1971) 3395 und 94 (1971) 6560), mit Diisobutylaluminiumhydrid und Methyl-Lithium (J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 5085) und insbesondere mit Lithiumaluminiumhydrid/Alkoholat

(J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 4245). Eine weitere Möglichkeit ist die Reduktion der Dreifachbindung mit Chrom(II)-sulfat in Gegenwart von Wasser oder Dimethylformamid in schwach saurem Milieu (J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 4358) sowie allgemein die Reduktion durch Einwirkung von Übergangsmetallverbindungen unter Wechsel der Oxydationsstufe.

5 Werden Endprodukte der Formel I gewünscht mit R_3/R_4 in der Bedeutung von



15 so wird die 17-(3-Hydroxypropyl)-Verbindung in an sich bekannter Weise oxydiert, zum Beispiel mit Jones Reagenz, Braunstein, Pyridiniumdichromat, Pyridiniumchlorochromat, Chromsäure-Pyridin oder dem Fetizon-Reagenz Silbercarbonat/Celite (Compt. rend. 267 (1968) 900).

Zur Einführung der Gruppierung



25 wird das 17-Keton mit Tosylmethylisocyanid in die 17-Nitrilverbindung überführt, aus der 17-Nitrilverbindung wird mit Methylolithium oder Methylmagnesiumbromid die 17-Acetylverbindung erhalten, welche nach Enolisierung mit K-tert.-Butylat in Tetrahydrofuran und Umsetzung mit Methyljodid die gewünschte Gruppierung in 17-Stellung liefert.

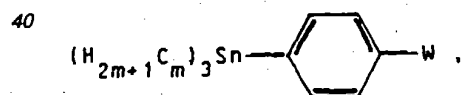
Der Aufbau der 17-Cyanmethylseitenkette erfolgt in an sich bekannter Weise aus dem 17-Keton zum Beispiel über das 17-Spiroepoxid und Spaltung des Spiroepoxids mit HCN gemäß Z. Chem. 18 (1978) 259 - 260.

Auch die Einführung der 17-Hydroxyacetylseitenkette erfolgt nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise nach der in J. Org. Chem. 47 (1982), 2993 - 2995, beschriebenen Methode.

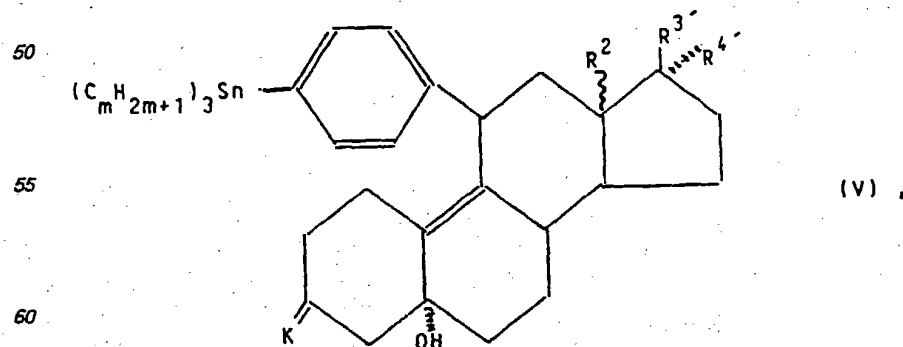
Freie Hydroxygruppen in 17-Stellung können in an sich bekannter Weise verestert oder veräthert werden.

Die Verbindung der allgemeinen Formel IV werden anschließend durch Grignard-Addition einer Aryl-Grignard-Verbindung, die in 4-Position bereits den gewünschten Substituenten R^1 trägt, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II umgesetzt, die in bereits angegebener Weise weiterverarbeitet wird.

Es ist erfindungsgemäß aber auch möglich, eine Verbindung der allgemeinen Formel IV mit einer Verbindung des Typs



45 worin $W = MgX$ ($X = Br, I$) oder vorzugsweise Li (S. H. Lee, R. N. Hanson und D. E. Seltz, Tetrahedron Letters 25, 1751 (1984)) und $m = 1, 2, 3, 4$, vorzugsweise 1 oder 4 bedeuten, unter Erzeugung einer Verbindung der allgemeinen Formel V

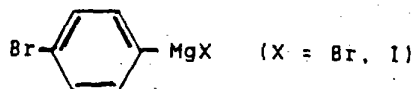


worin, K, R^2, R^3 und R^4 die bereits angegebene Bedeutung haben (K. Torssell, J. Goldman, T.E. Petersen; Liebigs Ann. Chem 1973, 231-240) reagieren zu lassen.

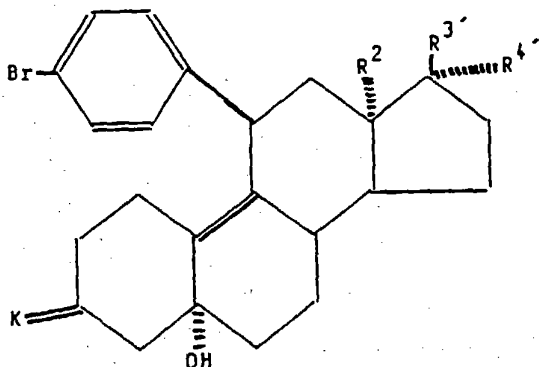
65 Aus einer derartigen Verbindung wird in einer $Pd(0)$ -katalysierten Reaktion in Gegenwart einer Verbindung

R¹Br, worin R¹ der im Endprodukt gewünschte Substituent R¹ ist, die Verbindung der allgemeinen Formel II gewonnen.

Soll ein Verbindung der allgemeinen Formel II hergestellt werden, in welcher der Substituent R² ausschließlich α -ständig ist, kann man auch so vorgehen, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel IV (R² = α -ständig) mit einem Grignard-Addukt der Formel

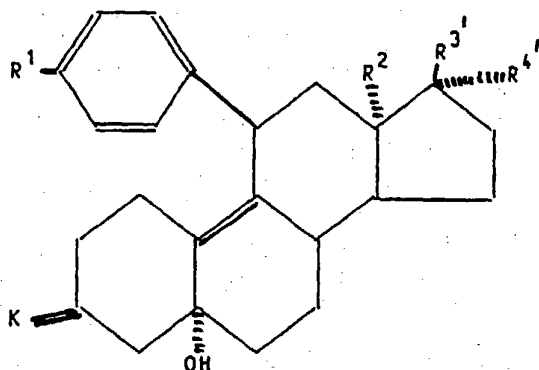


zur Reaktion gebracht wird und das Reaktionsprodukt der allgemeinen Formel VI



(VI)

worin K, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben, zur Einführung des R¹-Substituenten in der 4-Position des 118-konfigurierten Phenylrings in Gegenwart katalytischer Mengen von Pd(O) mit einer zinnorganischen Verbindung der allgemeinen Formel R¹Sn(C_mH_{2m+1})₃ (J.K. Stille, Angew. Chem. 98, (1986), 504-519) zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel II



(II)

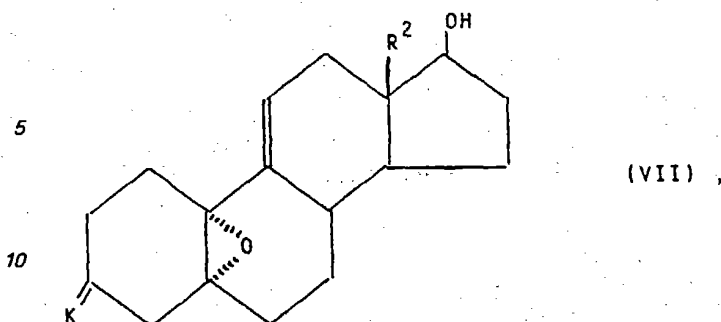
weiterumgesetzt wird.

Anstelle der zuletzt genannten Variante ist es auch noch möglich, eine Verbindung der allgemeinen Formel VI zunächst Palladium(O)-katalysiert mit einem Hexaalkyldistannan [C_mH_{2m+1})₃Sn]₂ (m = 1, 2, 3, 4, vorzugsweise 1 oder 4) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel V umzusetzen und diese - wie bereits angegeben - zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II weiterzuverarbeiten (Y. Yamamoto, Y. Azuma, H. Mitoh, Communications, S. 564-565, 1986; T.J. Bailey, Tet. Let. 27, S. 4407-4410, 1986).

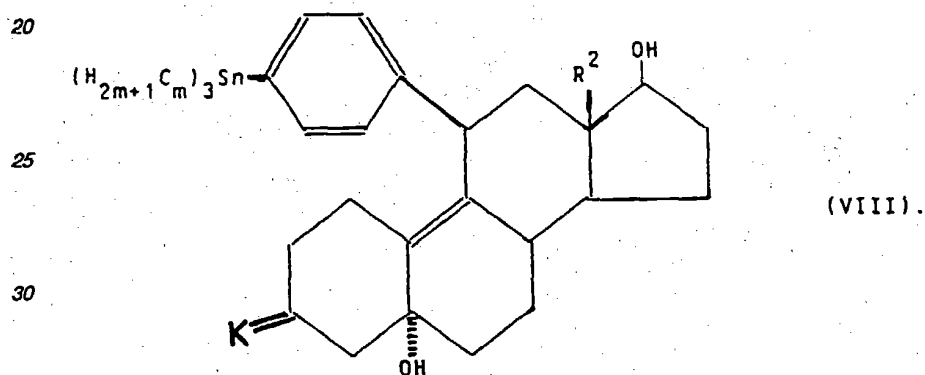
Die gemäß Anspruch 12 im Verlauf der möglichen Syntheserouten zu den Ausgangsprodukten der allgemeinen Formel II auftretenden Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln III bis VI können alle in Substanz isoliert werden und zählen ebenfalls zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Allen vorstehend beschriebenen Verfahrensvarianten ist gemeinsam, daß in die C17-Ketoverbindung der allgemeinen Formel III zuerst durch nucleophile Addition die Vorläufer R³ und R⁴ des R³- und R⁴-Substituenten oder diese beiden Substituenten selbst eingeführt werden unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV und daß erst danach der 118-Phenylrest mit dem entsprechenden Substitutionsmuster in der 4-Position etabliert wird.

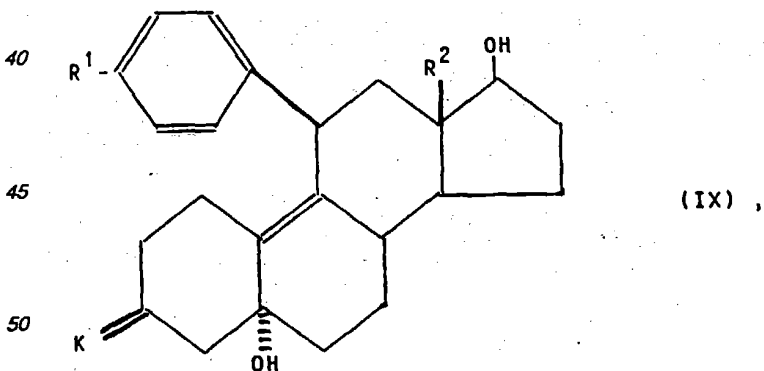
Im Gegensatz dazu kann erfindungsgemäß die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I auch mit einem 138-Alkyl-5,10-epoxid der allgemeinen Formel VII



15 worin K und R² die weiter vorne angegebene Bedeutung haben, begonnen werden, indem in dieser zuerst ein in der 4-Position die labile Zinntrialkylgruppe (Alkyl = C₁-C₄, vorzugsweise C₁ oder C₄) aufweisender Phenylrest eingeführt wird, durch Grignard-Addition eines geeigneten 4-(Trialkylstannyl)-aryl-Grignard-Verbindung oder Alkylierung mit einer 4-(Trialkylstannyl)-aryllithium-Verbindung unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII



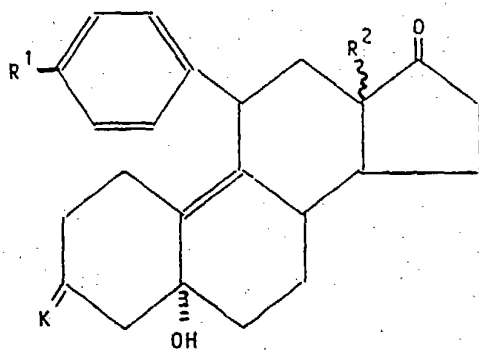
35 Von einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII gelangt man durch übergangsmetallkatalysierte, vorzugsweise Pd(O)-katalysierte Kupplung mit einer Verbindung R¹-Y (Y = Br, I) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



55 anschließend durch Oxidation der 17-β-OH-Funktion und gegebenenfalls nachfolgende Bestrahlung mit ultraviolettem Licht (Umwandlung der 13β-Alkyl- in eine 13α-Alkylgruppe) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel X

60

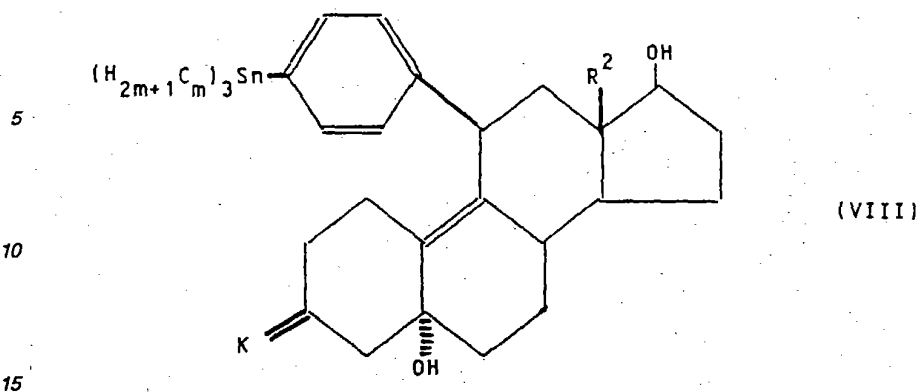
65



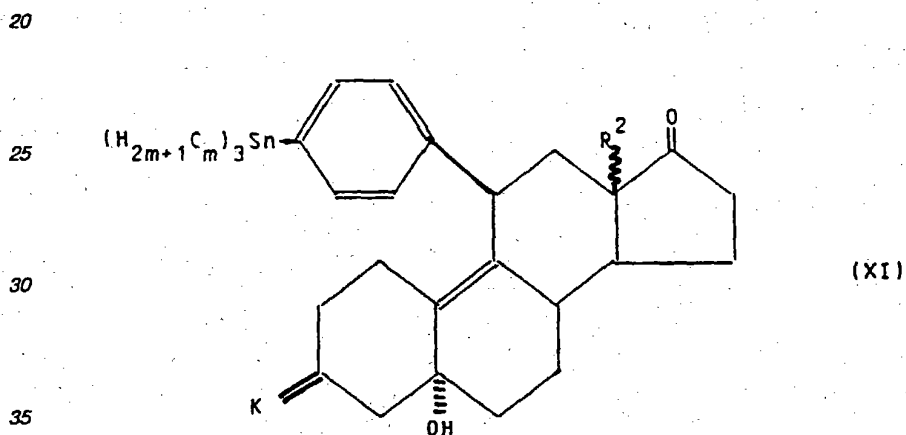
(X)

worin die Substituenten die bereits angegebenen Bedeutungen haben und R^2 sowohl α - als auch β -ständig sein kann, in die dann in der bereits beschriebenen Art und Weise durch nucleophile Addition der R^3 - und R^4 -Substituent eingeführt und aus der vorhandene Schutzgruppen durch saure Behandlung unter Freisetzung einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I abgespalten werden.

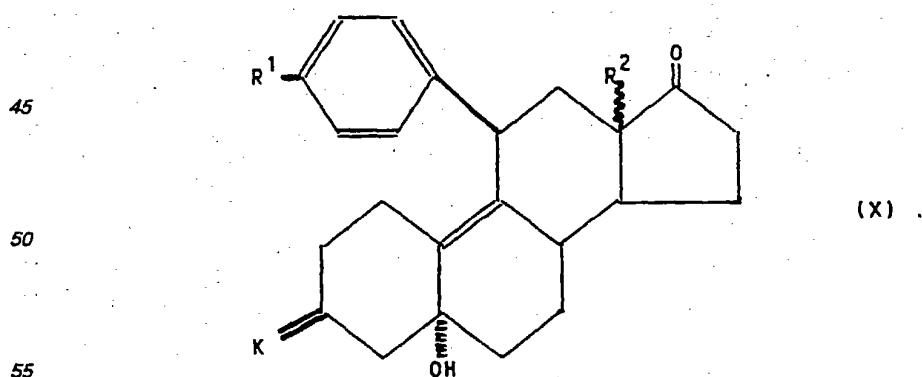
Die Reihenfolge der hier beschriebenen Reaktionsschritte, verlaufend über die Verbindungen der Formeln IX und X, ausgehend von einer Verbindung der Formel VIII, kann, ausgehend von derselben Verbindung VIII auch vertauscht werden, indem zuerst die 17 β -OH- zur entsprechenden 17-Keto-Funktion oxidiert, anschließend gegebenenfalls mit ultraviolettem Licht bestrahlt und dann durch Übergangsmetall-, vorzugsweise Pd(O)-katalysierte Kupplung mit einer Verbindung R^1 -Y ($Y = Br, I$) die bereits vorstehend beschriebene Zwischenverbindung der allgemeinen Formel X erzeugt wird, welche dann noch - wie ebenfalls bereits beschrieben - zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt wird. Dabei wird eine Verbindung der allgemeinen Formel XI durchlaufen:



1. Oxidation
2. ggf. h₂r



R¹-Br
Pd(σ)



Bei einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI) kann auch zuerst an das C-17-Atom nucleophil addiert werden zur Etablierung der Reste R³ und R⁴ bzw. deren Vorläufer R^{3'} und R^{4'} unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel V, die dann, wie schon angegeben, weiterzuverarbeiten ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII bis XI können ebenso wie diejenigen der Formeln III bis VI in Substanz isoliert werden und gehören zum Gegenstand vorliegender Erfindung.

Die nachfolgenden stellvertretenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I durch saure Spaltung der Verbindungen der allgemeinen Form I II

(Tabelle 2)

Eine Lösung von x g Steroid d r allgemeinen Formel II in y ml 70%iger Essigsäure wird z Minuten bei t °C gerührt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, neutralisiert durch Zugabe von wäßriger Ammoniak-Lösung und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan erhält man aus dem Rohprodukt a g der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel IIA) durch Grignard-Addition

(Tabelle 3)

10,8 mmol Magnesiumspäne werden unter Schutzgas in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und mit 0,8 mmol Dibromethan versetzt. Nach erfolgter Reaktion wird eine Lösung von 10 mmol Halogenaromat in 11 ml absolutem Tetrahydrofuran langsam zutropft. Nach vollständiger Umsetzung wird die Grignard-Lösung auf 0°C abgekühlt und mit 0,29 mg Kupfer-(I)-chlorid versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 12 mmol Epoxid EP in 7,5 ml absolutem Tetrahydrofuran zutropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann auf gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Ethylacetat, vereint die organischen Phasen, wäscht sie mit gesättigter Kochsalzlösung und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach Einengen am Vakuum wird der Rückstand an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Es werden y mmol des gewünschten Addukts Y als weißer Schaum isoliert.

B) durch Kupplung von Steroidstannanen der allgemeinen Formel V mit Arylbromiden

Tabelle 4

In 60 ml absolutem Dioxan werden unter Schutzgas 2,27 mmol Stannylsteroid vorgelegt, nacheinander mit 27,1 mmol Arylbromid sowie 0,228 mmol Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid versetzt und 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Essigester nachgewaschen und mit dem gleichen Volumen einer 10%igen Ammoniaklösung versetzt. Nach 30-minütigem Rühren wird die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Man erhält a g der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel II (Tabelle 4).

C) durch Kupplung von Bromsteroiden der allgemeinen Formel VI mit Heteroarylstannanen (Darstellung analog Lit.: Organometal. Chem., 246 (1983) 163)

Tabelle 5

In 50 ml absolutem Dioxan werden unter Schutzgas 2,23 mmol Bromsteroid vorgelegt, nacheinander mit 22,3 mmol Arylstannan sowie 0,228 mmol Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach der unter a) beschriebenen Aufarbeitung werden b g der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel II erhalten (Tabelle 5).

Beispiel 1

17-(Prop-1-ynyl)-17β-hydroxy-11β-(4-vinylphenyl)-4,9-estradien-3-on

(Tabelle 2)

a) Herstellung des Ausgangssubstrates für die Grignard-Addition 17-(Pr p-1-ynyl)-5α,10α-epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-9-(11)-estren-17β-ol
1,3 l absolutes Tetrahydrofuran werden bei 0°C durch Einleiten von Propin mit dem Gas gesättigt. Anschließend wird die Lösung auf -10°C heruntergekühlt und langsam mit 166 ml einer 1,6 m Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 15-minütigem Nachrühren bei 0°C wird langsam eine Lösung von

9,9 g 5 α ,10 α -Epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17-on in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach Zugabe wird das Reaktionsgemisch für weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf Eiswasser gegossen. Die wäßrige Phase extrahiert man mit Ethylacetat, vereinigt die organische Phase und wäscht sie mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum chromatographiert man den so erhaltenen Rückstand an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan. Es werden 10,2 g 17-(Prop-1-ynyl)-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17 β -ol als weißer Schaum isoliert.

IR (KBr) : 2245 cm⁻¹ C-C-Dreifachbindung.

b) 17-(Prop-1-ynyl)-11 β -(4-vinylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol
(Tabelle 3)

Beispiel 2

17-(3-Hydroxyprop-1-(Z)-enyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-vinylphenyl)-4,9-estradien-3-on

a) Herstellung des Ausgangssubstrates für die Grignard-Addition 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-(Z)-enyl]-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17 β -ol
20 g 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17 β -ol werden in 400 ml Ethanol gelöst und mit 40 ml Pyridin und 4 g Palladium/Bariumsulfat (100%) versetzt. Anschließend wird bei Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Nach Aufnahme eines Äquivalents Wasserstoff wird der Katalysator durch Filtration über Celite abgetrennt, das Filtrat eingedunstet und der Rückstand an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Es werden 16,8 g 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-(Z)-enyl]-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17 β -ol als weißer Schaum isoliert.

b) 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-(Z)-enyl]-11 β -(4-vinylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol
(Tabelle 3)

Beispiel 3

17-(3-Hydroxypropyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-gonadien-3-on

a) Herstellung des Substrats für die Grignard-Addition 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-13 α -methyl-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-gonen-17 α -ol
5,1 g 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-13 α -methyl-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-gonen-17 α -ol werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 2,55 g Tris-(triphenylphosphin)-rhodium-(I)-chlorid versetzt. Danach wird bei Normaldruck 20 Stunden mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedunstet und der Rückstand an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Es wurden 4,9 g der gewünschten Verbindung als weißer Schaum isoliert.

b) 17-[3-(Tetrahydropyran-1-yloxy)-propyl]-13 α -methyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-gonen-5 α ,17 α -diol
(Tabelle 3)

Beispiel 4

17-(3-Hydroxypropyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-11 β -(4-ethylphenyl)-4,9-gonadien-3-on

a) Als Ausgangsprodukt für die Grignard-Addition dient das in Beispiel 3a beschriebene Substrat.

b) 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-13 α -methyl-11 β -(4-ethylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-gonen-5 α ,17 α -diol
(Tabelle 3)

Beispiel 5

17-(3-Hydroxypropyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-11 β -(4-vinylphenyl)-4,9-gonadien-3-on

a) Als Ausgangsprodukt für die Grignard-Addition dient ebenfalls das in Beispiel 3a beschriebene Substrat.

b) 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-13 α -methyl-11 β -(4-vinylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-gonen-5 α ,17 α -diol
(Tabelle 3)

Beispiel 6 (vgl. Beispiel 8)

17-Hydroxy-17-(3-hydroxy-(Z)-prop-1-enyl)-11β-[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on (Tabelle 2)

a) Als Ausgangsprodukt für die Grignard-Addition mit 1-Chlor-4-(3-thienyl)-benzol (Darstellung analog Lit.: Tetrahedron Letters 27, 4407 (1986) dient als in Beispiel 2a beschriebene Substrat.

b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl]-11β-[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-5α, 17β-diol (Tabelle 3)

Beispiel 7

17-Hydroxy-17-(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-11β-[4-(3-pyridyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on (Tabelle 2)

a) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl]-11β-(4-tri-n-butylstannylphenyl)-estr-9-en-5α, 17β-diol

30,6 g 1,4-Bis-tri-n-butylzinnbenzol [Darstellung analog Lit.: Chem. Ber. 87, 1255 (1954)] werden unter Schutzgas in 120 ml absolutem Tetrahydrofuran bei -78° C vorgelegt und mit 29 ml einer 1,6M Lösung von n-Butyllithium in Hexan tropfenweise versetzt. Es wird 2 Stunden bei 78° C nachgerührt und mit 2,0 g Kupfer(I)cyanid versetzt. Nach 30 Minuten wird eine Lösung von 4,0 g der unter Beispiel 2a beschriebenen Verbindung in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran zugegeben. Nach Zugabe wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt, 48 Stunden nachgerührt und dann auf Eiswasser gegossen.

Die wässrige Phase extrahiert man mit Essigester, vereinigt die organischen Phasen und wäscht sie mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen am Vakuum chromatographiert man den so erhaltenen Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch aus Essigester/Hexan/Triethylamin. Es werden 3,5 g der obigen Verbindung erhalten.

¹H-NMR(CDCl₃ + Py·d₅) δ = 0,50(s, 3H, 18-H), 0,86(s, 3H, Acetal-Me), 0,88, 0,90, 0,92(3t, 9H, Me), 1,05(s, 3H, Acetal-Me), 3,40-3,59(m, 4H, Acetal-CH₂), 4,26(d, J = 7 Hz, 1H, 11α-H), 4,75(m, 1H, H-THP-ether), 5,52-5,82(m, 2H, H-olefin, C-20 und C-21), 7,15, 7,30(AA'BB'-System, J = 9 Hz, 4H, Ar-H).

b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-11β-[4-(3-pyridyl)-phenyl]-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl]-estr-9-en-5α, 17β-diol (Tabelle 4).

Beispiel 8 (vgl. Beispiel 6)

17-Hydroxy-17α-(3-hydroxy-(Z)-prop-1-enyl)-11β-[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on (Tabelle 2).

a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift a) dient das in Beispiel 7a beschriebene Substrat

b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl]-11β-[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-5α, 17β-diol (Tabelle 4).

Die Verbindung aus Beispiel 6 ist mit der aus Beispiel 8 identisch.

Beispiel 9

17-Hydroxy-17α-(3-hydroxy-(Z)-prop-1-enyl)-11β-[4-(3-furyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on (Tabelle 2).

a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift a) dient das in Beispiel 7a beschriebene Substrat.

b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl]-11β-[4-(3-furyl)-phenyl]-estr-9-en-5α, 17β-diol (Tabelle 4)

Beispiel 10

17-Hydroxy-17α-(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-11β-[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on (Tabelle 2)

a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift a) dient das in Beispiel 7a beschriebene Substrat.

b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl]-11β-[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-estr-9-en-5α, 17β-diol (Tabelle 4)

Beispiel 11

17-Hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-11β-[4-(3-pyridyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (Tabelle 2).

5 a) 11β-(4-Bromphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-13α-methyl-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9-gonen-5α,17α-diol
3,16g Magnesiumspäne werden unter Schutzgas in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und mit 0,1ml Dibromethan versetzt. Nach erfolgter Reaktion wird eine Lösung von 30,7g 1,4-Dibrombenzol in 500ml absolutem Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Nach vollständiger Umsetzung (30 Minuten bei 40
10 C) wird die Grignard-Lösung auf 0 C abgekühlt und mit 160mg Kupfer-I-chlorid versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 5,6g des in Beispiel 3a beschriebenen Epoxids in 110ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird wie in der allg. Vorschrift beschrieben aufgearbeitet. Es werden nach Säulenchromatographie 6,6g der obigen Verbindung erhalten.

15 b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-13α-methyl-17-[3-tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-11β-(4-tri-n-butylstannylphenyl)-9-gonen-5α,17α-diol
6,27g der unter a) hergestellten Verbindung werden unter Schutzgas in 180ml absolutem Dioxan vorgelegt, mit 15ml Hexabutyldizinn, 625mg Bis-(triphenylphosphin)-palladium-II-chlorid und 2,5g Tetrabutylammoniumchlorid versetzt und anschließend 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration über Celite wird am Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Aluminiumoxid mit einem Gemisch aus
20 Essigester/Hexan chromatographiert. Es werden 4,81g der obigen Verbindung erhalten.

c) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-13α-methyl-11β-[4-(3-pyridyl)-phenyl]-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9-gonen-5α,17α-diol
(Tabelle 4)

25 Beispiel 12

17-Hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-11β-[4-cyanophenyl]-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (Tabelle 2)

30 a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift a dient das in Beispiel 11b beschriebene Substrat.

b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-13α-methyl-11β-[4-(4-cyanophenyl)-phenyl]-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9-gonen-5α,17α-diol
(Tabelle 4)

35 Beispiel 13

17-Hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-11β-[4-(5-pyrimidyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (Tabelle 2)

40 a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift a dient das in Beispiel 11b beschriebene Substrat.

b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-13α-methyl-11β-[4-(5-pyrimidyl)-phenyl]-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9-gonen-5α,17α-diol (Tabelle 4)

Beispiel 14 (vgl. Beispiel 17)

45 17-Hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-11β-[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (Tabelle 2)

a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allg. Vorschrift b dient das in Beispiel 11a beschriebene Substrat.

50 b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-13α-methyl-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-11β-[4-(3-thienyl)-phenyl]-9-gonen-5α,17α-diol (Tabelle 5)

Beispiel 15

55 17-Hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-11β-[4-(3-furyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (Tabelle 2)

a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allg. Vorschrift b dient das in Beispiel 11a beschriebene Substrat.

60 b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-13α-methyl-11β-[4-(3-furyl)-phenyl]-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9-gonen-5α,17α-diol (Tabelle 5)

Beispiel 16

65

17-Hydroxy-17b-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11b-[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (Tabelle 2)

a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift b dient das in Beispiel 11a beschriebene Substrat.

b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-13 α -methyl-11b-[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol (Tabelle 5)

Beispiel 17 (vgl. Beispiel 14)

17-Hydroxy-17b-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (Tabelle 2)

Die Verbindung aus Beispiel 14 ist mit der aus Beispiel 17 identisch.

a) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-5 α ,17b-diol

Aus 10g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17b-ol werden, wie unter Beispiel 7a beschrieben, 5.1g der obigen Verbindung erhalten.

¹H-NMR(CDCl₃+Py-d₅) δ = 0.38 (s,3H,18-H), 0.87 (s,3H,Acetal-Me), 0.89,0.91,0.93(3t,9H,Me), 1.05(s,3H,Acetal-Me), 3.42-3.67(m,5H,17-H und Acetal-CH₂), 4.22(d,J=7Hz,1H,11 α -H), 4.40(s,breit,1H,OH), 7.17,7.31(AA'BB'-System,J=9Hz,4H,Ar-H).

b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-5 α ,17b-diol

Aus 5.1g der unter 17a beschriebenen Verbindung werden nach der allgemeinen Vorschrift a 2.8g der obigen Verbindung erhalten.

c) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-5 α -hydroxy-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-17-on

Aus 2.8g der unter 17b beschriebenen Verbindung, 1.6g Aluminiumtriisopropylat und 11.6ml Cyclohexanon in 60ml absolutem Toluol werden nach 3 stündigem Erhitzen am Wasserabscheider nach der üblichen Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung 2.05g der obigen Verbindung erhalten.

d) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-5 α -hydroxy-13 α -methyl-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-9-gonen-17-on

Aus 2.05g der unter 17c beschriebenen Verbindung in 600ml absolutem Dioxan werden nach 10 minütiger Bestrahlung bei Raumtemperatur mit einer Quecksilberhochdrucklampe (Phillips HPK 125) und chromatographischer Reinigung 840mg der obigen Verbindung erhalten.

e) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-13 α -methyl-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl]-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol

Aus 840mg der unter 17d beschriebenen Verbindung in 20ml absolutem Tetrahydrofuran, 4.52g 2-(Propargyloxy)-tetrahydropyran in 80ml absolutem Tetrahydrofuran und 19ml einer 1.6M Lösung von n-Butyllithium in Hexan werden nach chromatographischer Reinigung 370mg der obigen Verbindung erhalten.

f) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-13 α -methyl-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol

Aus 370mg der unter 17e hergestellten Verbindung werden, wie unter Beispiel 3a beschrieben, 310mg der obigen Verbindung erhalten.

Beispiel 18

3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-13 α -ethyl-5 α -hydroxy-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-9-gonen-17-on

Aus 2.9g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-5 α -hydroxy-18-methyl-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-17-on (Darstellung analog Beispiel 17) werden wie unter 17d beschrieben nach chromatographischer Reinigung 970mg der obigen Verbindung erhalten.

¹H-NMR(CDCl₃+Py-d₅) δ = 0.84(s,3H,Acetal-Me), 0.88(t,3H,18-Me), 1.02(s,3H,Acetal-Me), 3.35-3.56(m,4H,Acetal-CH₂), 3.80(m,1H,11 α -H), 4.42(s,breit,1H,OH), 7.13,7.50(AA'BB'-System,J=9Hz,4H,Ar-H), 7.38-7.45(m,3H,Ar-H).

Beispiel 19

17b-Hydroxy-18-methyl-17-(1-propinyl)-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-4,9-dien-3-on (Tabelle 2)

¹H-NMR(CDCl₃) δ = 0.31(t,J=7Hz,3H,18-Me), 1.91(s,3H,C=C-Me), 4.45(d,J=7Hz,1H,11 α -H), 5.78(s,1H,4-H), 7.21,7.50(AA'BB'-System,J=9Hz,4H,Ar-H), 7.39-7.46(m,3H,Ar-H).

a) Als Ausgangsprodukt für die Propinylierung dient das in Beispiel 18 verwendete Startmaterial.
b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-18-methyl-17-(1-propinyl)-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-5 α ,17b-diol

Aus 1.91g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-5 α -hydroxy-18-methyl-11b-[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-17-on in 40ml absolutem Tetrahydrofuran, 180ml einer mit Propin gesättigten Tetrahydrofuranlösung und 24ml einer 1.6M Lösung von Butyllithium in Hexan werden nach chromatographischer Reinigung 1.47g der obigen Verbindung erhalten.

Tabelle 2

5	Bei- spiel	Ansatz		Reaktionsparameter		Ausbeute	
		x [g]	y [ml]	t [°C]	z [min]	a [g]	[α] _D ²⁰
10	1	10	100	50	60	6,54	131 (CHCl ₃ ; c=0,53)
	Steroid 1b					Steroid Beispiel 1	
15	2	15	150	50	60	6,25	218 (CHCl ₃ ; c=0,505)
	Steroid 2b					Steroid Beispiel 2	
20	3	5	50	50	180	1,73	380 (CHCl ₃ ; c=0,515)
	Steroid 3b					Steroid Beispiel 3	
25	4	1,4	35	50	60	0,68	349 (CHCl ₃ ; c=0,510)
	Steroid 4a					Steroid Beispiel 4	
30	5	1,1	28	50	60	0,41	419 (CHCl ₃ ; c=0,500)
	Steroid 5a					Steroid Beispiel 5	
35	6	1,4	15	50	60	0,54	249 c=0,52
	Steroid 6b					Steroid Beispiel 6	
40	7	0,74	10	50	40	0,30	208 c=0,505
	Steroid 7b					Steroid Beispiel 7	
45	8	1,3	14	50	40	0,40	250 c=0,52
	Steroid 8b					Steroid Beispiel 8	
50	9	1,2	15	50	45	0,53	228 c=0,505
	Steroid 9b					Steroid Beispiel 9	
55	10	1,4	18	50	30	0,68	297 c=0,505
	Steroid 10b					Steroid Beispiel 10	
60	11	0,60	8	50	40	0,27	395 c=0,51
	Steroid 11c					Steroid Beispiel 11	
65	12	0,86	11	50	45	0,35	438 c=0,51
	Steroid 12b					Steroid Beispiel 12	
70	13	0,80	12	50	30	0,30	390 c=0,51
	Steroid 13b					Steroid Beispiel 13	
75	14	1,0	15	50	45	0,46	424 c=0,505
	Steroid 14b					Steroid Beispiel 14	
80	15	1,3	19	50	45	0,50	389 c=0,51
	Steroid 15b					Steroid Beispiel 15	
85	16	0,80	9	50	45	0,34	431 c=0,5
	Steroid 16b					Steroid Beispiel 16	
90	17	0,31	6	30	30	0,11	421 c=0,51
	Steroid 17f					Steroid Beispiel 17	
95	19	0,32	6	50	30	0,14	—
	Steroid 19b					Steroid Beispiel 19	

Tab lle 3



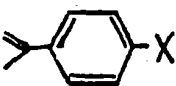
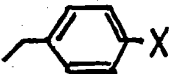

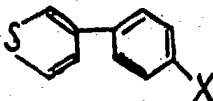
Beispiel	Ansatz		Halogenaromat		Ausbeute		
	Epoxid EP	[mmol]	[g]	(X=Br,I)	Addukt Y	[mmol]	[g]
1	Steroid 1a	24	9,9		Steroid 1b	20,3	10,5
2	Steroid 2a	29,14	15		Steroid 2b	26,18	16,2
3	Steroid 3a	14,52	7,5		Steroid 3b	10,82	6,87
4	Steroid 3a	2,75	1,42		Steroid 4a	2,33	1,45
5	Steroid 3a	2,03	1,05		Steroid 5a	1,95	1,21
6	Steroid 2a	5,83	3,0		Steroid 6b	2,07	1,4

Tabelle 4

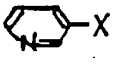

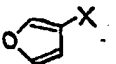
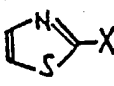
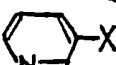
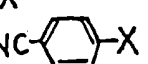
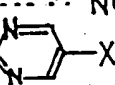
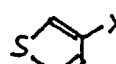

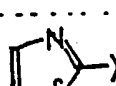
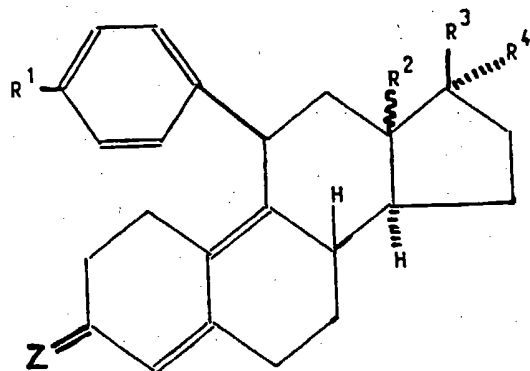
Bsp.	Ansatz Stannan X [mmol] [g]	Halogenaromat (X=Br, I)	Ausbeute Addukt Y [mmol] [g]
7	Steroid 7a 2.36 2.08		Steroid 7b 1.10 0.74
8	Steroid 7a 2.27 2.00		Steroid 8b 1.93 1.30
9	Steroid 7a 2.31 2.04		Steroid 9b 1.82 1.20
10	Steroid 7a 2.51 2.21		Steroid 10b 2.07 1.40
11	Steroid 11b 1.84 1.63		Steroid 11c 0.89 0.60
12	Steroid 11b 2.26 2.00		Steroid 12b 1.23 0.86
13	Steroid 11b 3.31 2.93		Steroid 13b 1.19 0.80

Tabelle 5

Bsp.	Ansatz Halogen X [mmol] [g]	Heteroarylstannan (X=SnBu ₃)	Ausbeute Addukt Y [mmol] [g]
14	Steroid 11a 2.22 1.50		Steroid 14b 1.53 1.0
15	Steroid 11a 2.22 1.50		Steroid 15b 1.97 1.3
16	Steroid 11a 1.48 1.00		Steroid 16b 1.18 0.8

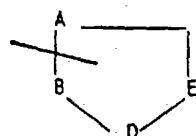
Patentansprüche

1. 13-Alkyl-11 β -phenyl-gonane der allgemeinen Formel I

(I) ,

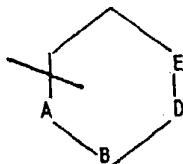
worin Z für ein Sauerstoffatom oder die Hydroxyiminogruppierung N ~ OH,
R¹ entweder für

a) einen Heteroarylrest der Formel I a



(I a),

wobei A = N, O oder S und B-D-E die Elementenfolge C-C-C, N-C-C oder C-N-C bedeuten oder
b) für einen Heteroarylrest der Formel I b



(I b),

wobei A = N und B-D-E die Elementenfolge C-C-C, N-C-C, C-N-C oder C-C-N bedeuten oder

c) für einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest I c oder

d) für einen geradkettigen oder verzweigten, eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisenden Alkenylrest I d mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen

und wobei gegebenenfalls

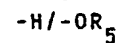
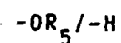
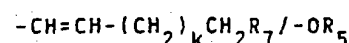
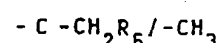
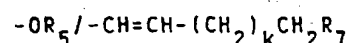
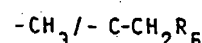
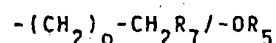
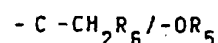
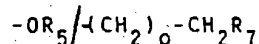
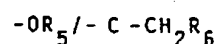
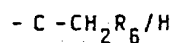
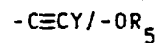
der Heteroarylrest der Formel I a durch einen oder mehrere Halogenreste und/oder einen oder mehrere Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen

und der Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest I d durch eine oder mehrere Halogen-, gegebenenfalls geschützte Hydroxy-, Alkoxy-, gegebenenfalls in Form des Sulfoxids oder Sulfons und/oder des N-Oxids oxidierte Alkylthio- und/oder Dialkylaminoreste

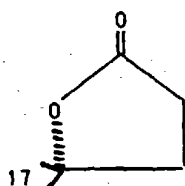
substituiert ist/sind, und

R² für einen α - oder β -ständigen Methyl- oder Ethylrest steht, wobei wenn R² α -ständig ist

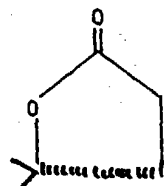
R¹ zusätzlich für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht und



und

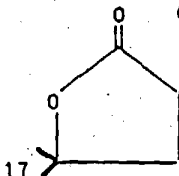


oder



wenn R² β-ständig ist

R¹ zusätzlich für einen Ethylrest steht, R¹ aber nicht der Alkenylrest Isopropenyl sein kann und

R^3 / R^4 $-OR_5 / -C \equiv CY$ $C - CH_2 R_6 / -H$ \parallel O $-OR_5 / -C - CH_2 R_6$ $-OR_5 / -(CH_2)_o - CH_2 R_7$ \parallel O $-C - CH_2 R_6 / -OR_5$ $-OR_5 / -CH=CH-(CH_2)_k - CH_2 R_7$ \parallel O $-OR_5 / -H$ $-C - CH_2 R^6 / -CH_3$ \parallel O 

mit R_5 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder Acylrestes mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
Y in der Bedeutung eines Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Iod- oder Bromatoms, einer Alkyl-,
Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl-
bzw. Acylrest;

R_6 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Hydroxygruppe, einer Alkyl-, O-Alkyl- oder
O-Acylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

o in der Bedeutung, 0, 1, 2 oder 3,

R_7 in der Bedeutung eines Hydroxy- oder Cyanidrestes, einer O-Alkyl- oder O-Acylgruppe mit
jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

k in der Bedeutung 0, 1 oder 2,
bedeuten.

2. 118-(4-Ethylphenyl)-17-hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- 118-(4-Ethylphenyl)-17-hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-(4-vinylphenyl)-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-(4-vinylphenyl)-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-118-(4-isopropenylphenyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-118-(4-isopropenylphenyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(2-thienyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(2-thienyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- 118-[4-(2-Furyl)-phenyl]-17-hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- 118-[4-(2-Furyl)-phenyl]-17-hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- 118-[4-(3-Furyl)-phenyl]-17-hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- 118-[4-(3-Furyl)-phenyl]-17-hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(2-pyridyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(2-pyridyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(3-pyridyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(3-pyridyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(4-pyridyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(4-pyridyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- 118-[4-(4-Dimethylaminophenyl)-phenyl]-17-hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- 118-[4-(4-Dimethylaminophenyl)-phenyl]-17-hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- 118-[4-(3-Dimethylaminophenyl)-phenyl]-17-hydroxy-178-(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on

118-[4-(3-Dimethylaminophenyl)-phenyl]-17-hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on

118-[4-(2-Dimethylaminophenyl)-phenyl]-17-hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on

5 118-[4-(2-Dimethylaminophenyl)-phenyl]-17-hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on

17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on

17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-118-[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on

10 118-(4-Ethylphenyl)-17-hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-4,9-estradien-3-on

17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-118-(4-vinylphenyl)-4,9-estradien-3-on

17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-118-(4-isopropenylphenyl)-4,9-estradien-3-on

17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-118-[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on

17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-118-[4-(2-thienyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on

15 118-(4-Ethylphenyl)-17-hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on

17-Hydroxy-17 α -(1-propinyl)-118-(4-vinylphenyl)-4,9-estradien-3-on

17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-118-[4-(3-furyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on.

3. 13-Alkylgonane nach Anspruch 1, worin der Heteroarylrest der Formel I a der 3-Thienyl-, 3-Furyl- oder 3-Pyrrolylrest ist.

20 4. 13-Alkylgonane nach Anspruch 1, worin der Heteroarylrest der Formel I b der 3- oder 4-Pyridyl-, der 5-Pyrimidin-, 4-Pyridazin- oder Pyrazinrest ist.

5. 13-Alkylgonane nach Anspruch 1, worin der Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest I c der Cyclohexyl-, ein Cyclohexenyl- oder der Phenylrest ist.

6. 13-Alkylgonane nach Anspruch 1, worin der Alkenylrest I d bis zu 3 Doppelbindungen aufweist.

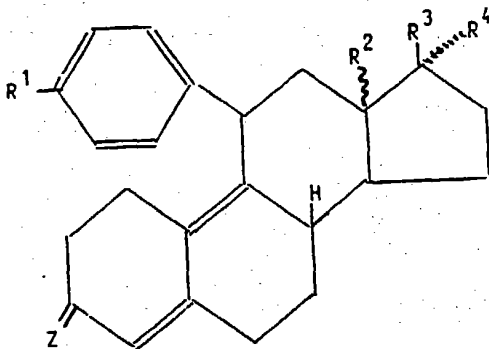
25 7. 13-Alkylgonane nach Anspruch 1, worin der Heteroarylrest der Formel I a durch ein Chlor- oder Bromatom substituiert ist.

8. 13-Alkylgonane nach Anspruch 1, worin der Heteroarylrest der Formel I a durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

9. 13-Alkylgonane nach Anspruch 1, worin der Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest I c durch ein oder zwei Chlor- und/oder Bromatom(e) substituiert ist.

30 10. 13-Alkylgonane nach Anspruch 1, worin der Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest durch ein oder zwei, gegebenenfalls geschützte Hydroxy- und/oder Alkoxyreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

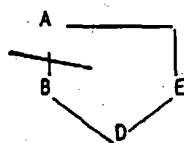


worin

Z für ein Sauerstoffatom oder die Hydroxyiminogruppierung N ~ OH,

50 R¹ entweder für

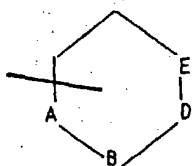
a) einen Heteroarylrest der Formel I a



(I a),

wobei A = N, O, S und B-D-E die Elementenfolge C-C-C, N-C-C oder C-N-C bedeuten oder

60 b) für einen Heteroarylrest der Formel I b



(I b)

5

wobei A = N und B-D-E die Elementenfolge C-C-C, N-C-C, C-N-C oder C-C-N bedeuten oder

c) für einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest l c oder

10

d) für einen geradkettigen oder verzweigten, eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisenden Alkenylrest l d mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, stehen und wobei gegebenenfalls

der Heteroarylrest der Formel I a durch einen oder mehrere Halogenreste und/oder einen oder mehrere Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen

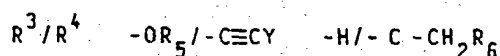
15

und der Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest l d durch eine oder mehrere Halogen-, gegebenenfalls geschützte Hydroxy-, Alkoxy-, gegebenenfalls in Form des Sulfoxids oder Sulfons und/oder des N-Oxids oxidierte Alkylthio- und/oder Dialkylaminoreste substituiert ist/sind, und

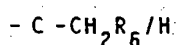
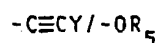
R² für einen α- oder β-ständigen Methyl oder Ethylrest steht, wobei wenn R² α-ständig ist

R¹ zusätzlich für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht und

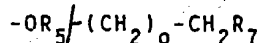
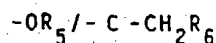
20



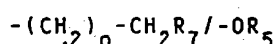
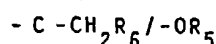
25



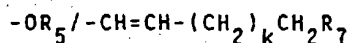
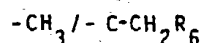
30



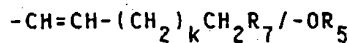
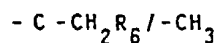
35



40



45



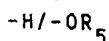
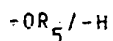
50



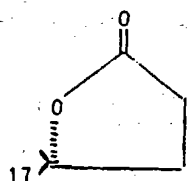
55

60

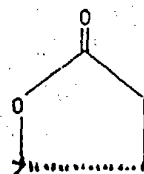
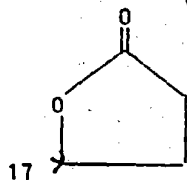
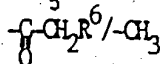
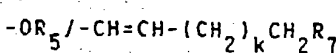
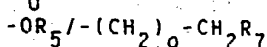
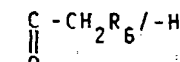
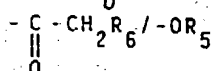
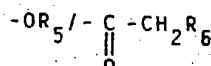
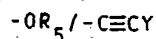
65



und



oder

wenn R² B-ständig istR¹ zusätzlich für einen Ethylrest steht, R¹ aber nicht der Alkenylrest Isopropenyl sein kann und und

mit R₅ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder Acylrestes mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
Y in der Bedeutung eines Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Iod- oder Bromatoms, einer Alkyl-,
Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl-
bzw. Acylrest,

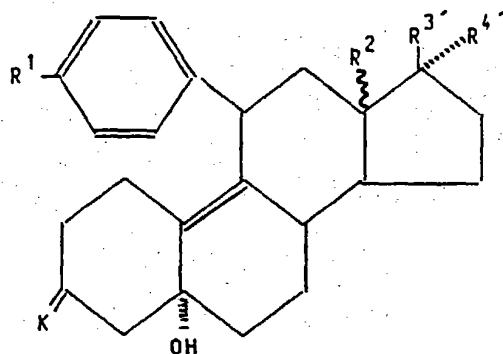
R₆ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Hydroxygruppe, einer Alkyl-, O-Alkyl- oder
O-Acylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

o in der Bedeutung 0, 1, 2 oder 3,

R₇ in der Bedeutung eines Hydroxy- oder Cyanidrestes, einer O-Alkyl- oder O-Acylgruppe mit
jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

k in der Bedeutung 0, 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet, daß ine Verbindung der allgemeinen Formel II

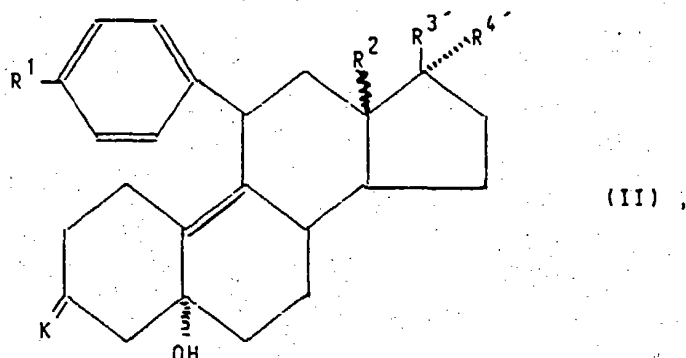


(II)

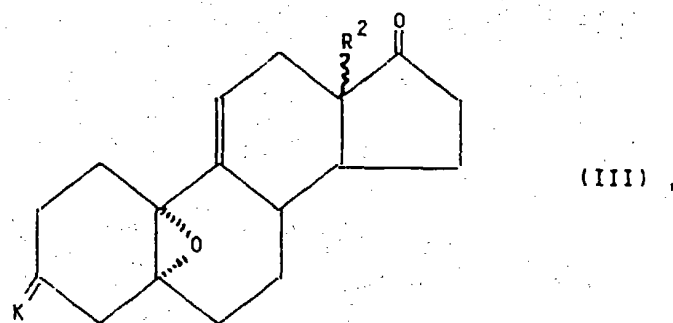
worin K eine in Form des Ketals, des Thioketals, des Oxims oder des Methyloxims blockierte
Ketogruppe bedeutet, R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben und R³ und R⁴ die gleich
Bedeutung wie R³ bzw. R⁴ haben, wobei in R³ gegebenenfalls vorhandene Hydroxygruppen und in

R^4 gegebenenfalls vorhanden ne Hydroxy- und /oder Acylgruppen geschützt sind, der Einwirkung eines Dehydratisierungsmittels, das auch zur Freisetzung der geschützten Funktion(en) befähigt ist, zur Wasserabspaltung unter Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung unterworfen, im Cycloalkyl-, Cycloalkenyloder Arylrest gegebenenfalls vorhandenen Hydroxy- und /oder Alkoxyreste gegebenenfalls erneut geschützt, im Rest I gegebenenfalls vorhandenen Alkylthio- und /oder Dialkylaminoreste gegebenenfalls zum entsprechenden Sulfoxid, Sulfon und /oder N-Oxid oxidiert und gegebenenfalls anschließend mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Gegenwart von tertiären Aminen bei Temperaturen zwischen -20°C und $+40^\circ\text{C}$ umgesetzt wird.

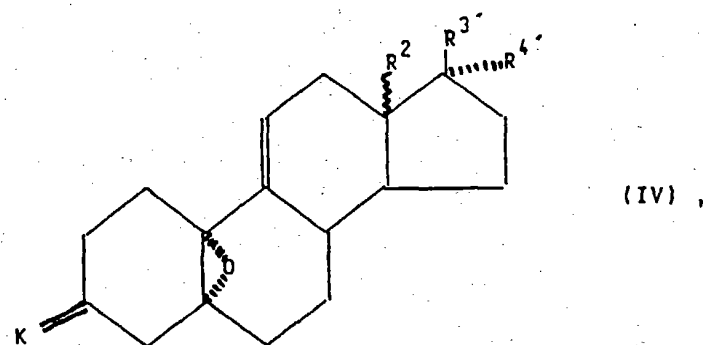
12. Verfahren zur Herstellung der Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel II



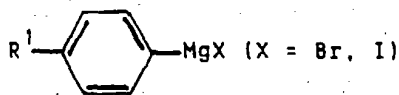
worin K , R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel III



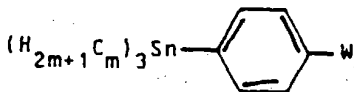
worin K und R^2 die angegebene Bedeutung haben, nach an sich bekannten Verfahren des C-17-Seitenkettenaufbaues in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin K , R^2 , R^3 und R^4 die bereits angegebene Bedeutung haben, überführt wird, und diese Verbindung der allgemeinen Formel IV anschließend entweder durch Grignard-Reaktion mit einem entsprechenden Arylmagnesiumhalogenid

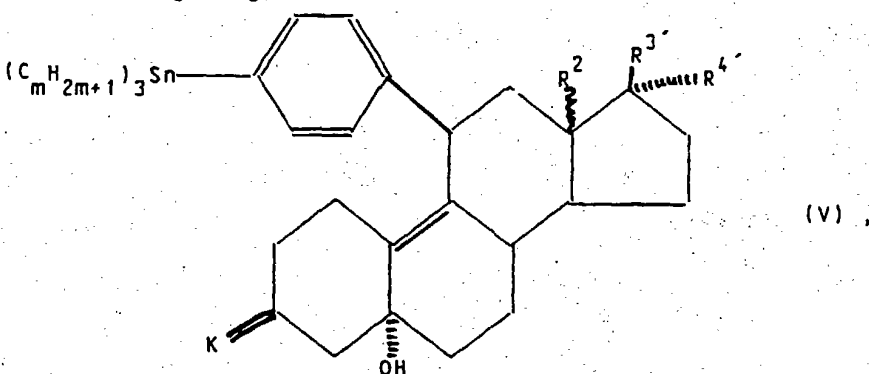


in eine Verbindung der allgemeinen Formel II überführt oder durch Alkylierung mit einer Verbindung des Typs

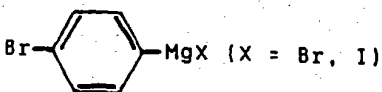


worin $\text{W} = \text{MgX}$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}$) oder vorzugsweise Li und $m = 1, 2, 3, 4$, vorzugsweise 1 oder 4 bedeuten,

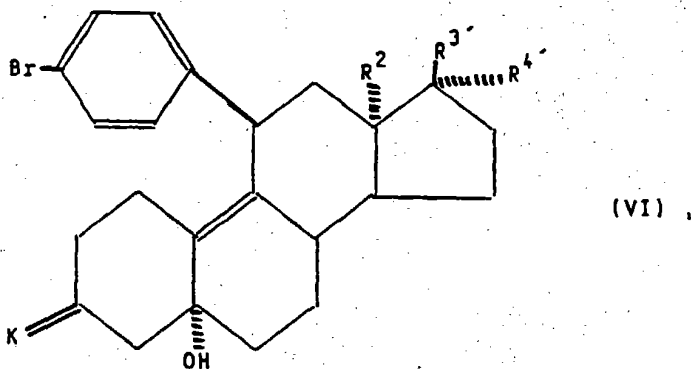
in eine Verbindung der allgemeinen Formel V



worin alle Substituenten die bereits angegebene Bedeutung haben, umgewandelt, diese anschließend in einer übergangsmetall-, vorzugsweise $\text{Pd}(\text{O})$ -katalysierten Reaktion in Gegenwart einer Verbindung $\text{R}^1\text{-Y}$, worin R^1 den im Ausgangsprodukt der allgemeinen Formel II gewünschten Substituenten R^1 und Y Halogen, vorzugsweise Brom, bedeuten, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II umgesetzt oder wenn R^2 - α -ständig durch Grignard-Reaktion mit einem entsprechenden Halogenarylmagnesiumhalogenid



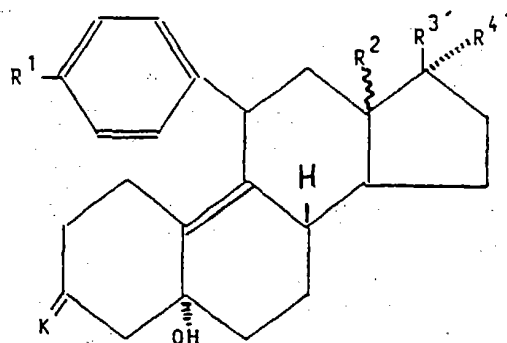
in eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin K , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, umgewandelt und dann die Verbindung der allgemeinen Formel VI zur Einführung des R^1 -Substituenten in die 4-Position des 11 β -konfigurierten Phenylringes übergangsmetallkatalysiert, vorzugsweise $\text{Pd}(\text{O})$ -katalysiert mit einer zinnorganischen Verbindung der allgemeinen Formel $\text{R}^1\text{Sn}(\text{C}_m\text{H}_{2m+1})_3$ reagieren gelassen wird, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel II entsteht oder aber in Verbindung der allgemeinen Formel VI zunächst übergangsmetallkatalysiert, vorzugsweise $\text{Pd}(\text{O})$ -katalysiert, mit einem Hexaalkyldistannan $[(\text{C}_m\text{H}_{2m+1})_3\text{Sn}]_2$ ($m = 1, 2, 3, 4$; vorzugsweise 1 oder 4) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel V

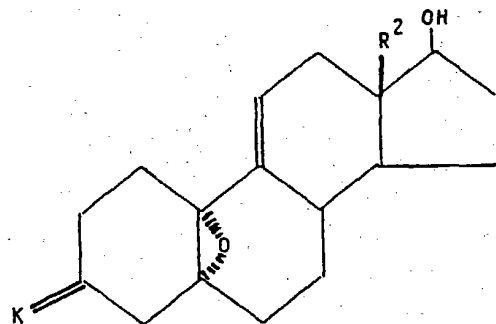
und diese anschließend - wie bereits angegeben - zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II weiterverarbeitet wird.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



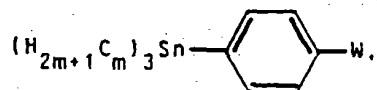
(III)

worin K, R¹, R², R³ und R⁴ die bereits angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst eine Verbindung der allgemeinen Formel VII

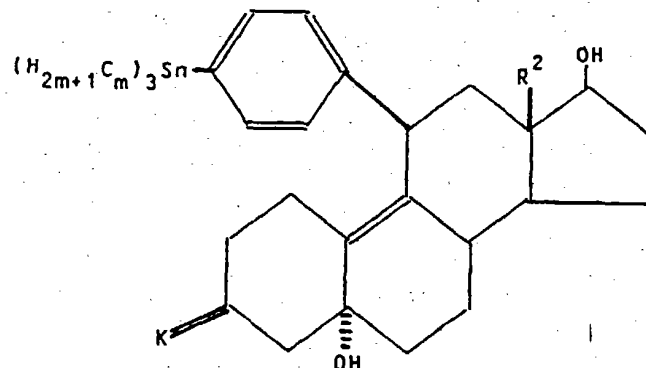


(VII)

worin K und R² die bereits angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel

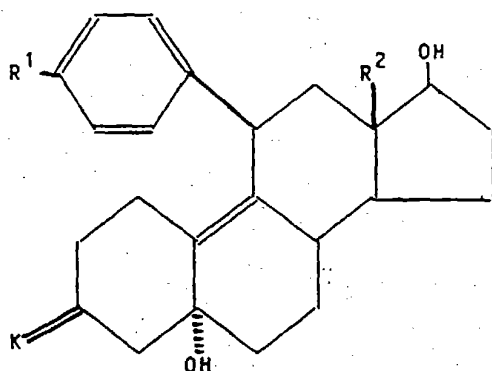


worin W = MgX (X = Br, I) oder vorzugsweise Li und m = 1, 2, 3, 4, vorzugsweise 1 oder 4 bedeuten, in 11-Position unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII



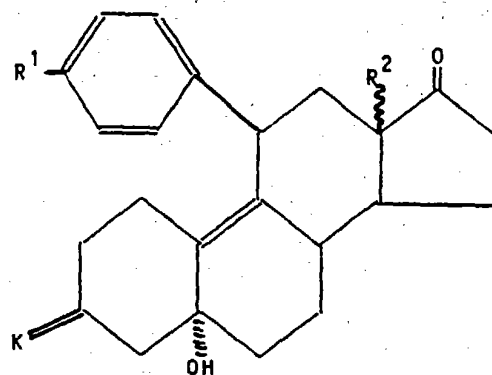
(VIII)

alkyliert wird, dies durch Übergangsmetallkatalysierte, vorzugsweise Pd(o)-katalysierte Kupplung mit einer Verbindung R¹-Y (Y = Br, I) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



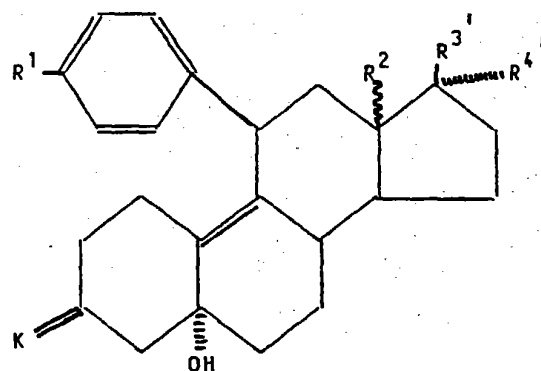
(IX) ,

umgesetzt und anschließend durch Oxidation der 17- β -OH-Funktion und gegebenenfalls nachfolgender Bestrahlung mit ultraviolettem Licht in eine Verbindung der allgemeinen Formel X



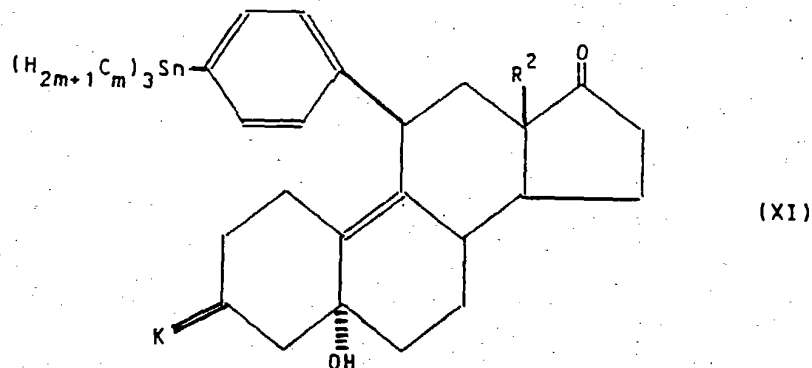
(X) ,

worin die Substituenten die bereits angegebene Bedeutung haben und R² sowohl α - als auch β -ständig sein kann, überführt und dann in X der R³-und R⁴- bzw. R^{3'} und/oder R^{4'}-Substituent durch nucleophile Addition (Seitenkettenaufbau) unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



(II) ,

eingebaut wird
oder eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII in 17-Position zuerst zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



oxidiert
und dann diese durch nucleophile Addition (Seitenkettenaufbau), gegebenenfalls nach ultravioletter Bestrahlung, über eine Verbindung der allgemeinen Formel V und durch übergangsmetallkatalysierte, vorzugsweise Pd(O)-katalysierte Kopplung mit R^1-Y ($Y = Br, I$) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II weiterverarbeitet wird.

14. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 10.

15. Verwendung von Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Herstellung von Arzneimitteln.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 73 0155

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X	EP-A-0 254 670 (SCHERING AG) * Ansprüche *	1,2,6, 11,14, 15	C 07 J 1/00 A 61 K 31/565 C 07 J 15/00
X	WO-A-8 303 099 (ROUSSEL UCLAF) * Ansprüche *	1,11,14 ,15	C 07 J 17/00 C 07 J 21/00 C 07 J 33/00
X	EP-A-0 190 759 (SCHERING AG) * Ansprüche *	1,11,14 ,15	C 07 J 41/00 C 07 J 43/00 A 61 K 31/58
A	EP-A-0 057 115 (ROUSSEL UCLAF) * Ansprüche *	1,11-15	A 61 K 31/585
A	EP-A-0 129 499 (SCHERING AG) * Ansprüche *	1,11,14 ,15	
			RECHERCHIERTES SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			C 07 J 1/00 C 07 J 15/00 C 07 J 17/00 C 07 J 21/00 C 07 J 33/00 C 07 J 41/00 C 07 J 43/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchemort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	15-09-1989	HENRY J.C.	
KATEGORIE DER GENANNTE DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	